

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : C07H 3/06, 21/00, A61K 31/70</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 98/16536</b>  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 23. April 1998 (23.04.98)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE97/02372 (22) Internationales Anmeldedatum: 15. Oktober 1997 (15.10.97) (30) Prioritätsdaten: 196 42 751.7 16. Oktober 1996 (16.10.96) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM STIFTUNG DES ÖFFENTLICHEN RECHTS [DE/DE]; Im Neuenheimer Feld 280, D-69120 Heidelberg (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): WIESSLER, Manfred [DE/DE]; Konstanzer Strasse 21, D-69126 Heidelberg (DE). KLIEM, Christian [DE/DE]; Daimlerstrasse 14 K, D-64646 Heppenheim (DE). MIER, Walter [DE/DE]; Heidelberger Strasse 20, D-64673 Zwingenberg (DE). MENZLER, Stefan [DE/DE]; Panoramastrasse 151, D-69126 Heidelberg (DE). (74) Anwalt: SCHÜSSLER, Andrea; Huber &amp; Schüssler, Trud- eringer Strasse 246, D-81825 München (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>	
<p>(54) Title: SACCHARIDE LIBRARY (54) Bezeichnung: SACCHARID-BIBLIOTHEK (57) Abstract  The invention relates to a saccharide library with different saccharide-containing molecules, in which each of the molecules comprises a nuclear molecule with at least two functional groups and at least two saccharides. The invention also relates to the production of such a library and its use. (57) Zusammenfassung  Die Erfindung betrifft eine Saccharid-Bibliothek mit verschiedenen Saccharid-enthaltenden Molekülen, wobei die Moleküle jeweils ein Kernmolekül mit mindestens zwei funktionellen Gruppen und mindestens zwei Sacchariden umfassen. Ferner betrifft die Erfindung die Herstellung einer solchen Bibliothek und ihre Verwendung.</p>		

# LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

## Beschreibung

### "Saccharid-Bibliothek"

Die Erfindung betrifft eine Saccharid-Bibliothek, Verfahren zur Herstellung einer solchen sowie ihre Verwendung.

5 Seit einiger Zeit wird daran gedacht, Wirkstoffe, z.B. Therapeutika, auf Saccharid-Basis bereitzustellen. Dies trifft insbesondere zu, wenn die Wirkstoffe Agonisten bzw. Antagonisten von Zell-Rezeptoren sein sollen. Bisher ist es allerdings äußerst schwierig, Wirkstoffe auf Saccharid-Basis bereitzustellen, d.h. solche zu finden, die exakt mit Zielproteinen, z.B. Rezeptoren, reagieren.

10 Der vorliegenden Erfindung liegt somit die Aufgabe zugrunde, ein Mittel bereitzustellen, mit dem Wirkstoffe auf Saccharid-Basis gefunden werden können.

Erfindungsgemäß wird dies durch die Gegenstände in den Patentansprüchen erreicht.

15 Gegenstand der Erfindung ist somit eine Saccharid-Bibliothek mit verschiedenen Saccharid-enthaltenden Molekülen, wobei die Saccharid-enthaltenden Moleküle jeweils ein Kernmolekül mit mindestens zwei funktionellen Gruppen und mindestens zwei Sacchariden umfassen.

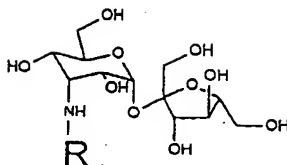
20 Der vorstehende Ausdruck "Saccharid-Bibliothek" bedeutet eine Vielzahl, z.B. mindestens 6, vorzugsweise mindestens 20, besonders bevorzugt mindestens 50 und am meisten bevorzugt mindestens 100, von verschiedenen Saccharid-enthaltenden Molekülen. Diese Moleküle können ungebunden oder an einen  
25 Träger gebunden vorliegen. Als Träger sind alle Matrices geeignet, die in der Festphasenchemie verwendet werden, wie Festphasen auf der Basis von Poly-

styrol, Polyethylenglykol, Kieselgur, CPC (controlled pore ceramics), Cellulose und Glas.

Der vorstehende Ausdruck "Kernmolekül mit mindestens zwei funktionellen Gruppen" umfaßt aliphatische Verbindungen, die mindestens zwei, insbesondere 3, 4, 5 oder 6, funktionelle Gruppen z.B. Hydroxygruppen, Aminogruppen, Carbonsäuregruppen, Metall-organische Gruppen und/oder Halogenidgruppen, aufweisen. Die funktionellen Gruppen können gleich oder verschieden voneinander sein. Beispiele von Kernmolekülen sind cyclische Aliphate. Vertreter dieser sind C<sub>6</sub>-Cykloalkane, wie Trihydroxycykloalkane, z.B. 1,3,5-Trihydroxycykloalkane, insbesondere 1,3,5-Trihydroxycyclohexan, Inosite, insbesondere myo-Inosit, und C<sub>5</sub>-Cykloalkane, wie Tri- und Tetrahydroxycyklopentane, sowie Derivate davon. Ferner sind Kernmoleküle heterocyclische Hydroxyverbindungen. Desweiteren sind Kernmoleküle aliphatische Amine, wie Triamine, insbesondere Methylentriamine, und Pentaerythrit. Besonders bevorzugte Kernmoleküle sind in Fig. 1 dargestellt. Keine Kernmoleküle im Sinn der Erfindung sind Steroide, Cholsäuremethylester und Saccharide.

Der vorstehende Ausdruck "Saccharid" umfaßt Saccharide jeglicher Art in allen stereoisomeren und enantiomeren Formen, insbesondere Monosaccharide, z.B. Pentosen und Hexosen, wie  $\alpha$ - und  $\beta$ -D-Glukose und  $\alpha$ - und  $\beta$ -D-Mannose, sowie Di-, Tri- und Oligosaccharide. Als Saccharide gelten hier auch Inosite, ganz besonders optisch aktive Derivate von myo-Inosit und Quebrachitol, z.B. aus Galactinolen, sowohl aus pflanzlichen Quellen, wie Zuckerrüben, als auch aus Milchprodukten, oder durch enzymatische Enantiomerentrennung gewonnene Derivate. Ferner sind Saccharide Glykokonjugate. Diese können Konjugate von Sacchariden mit Peptiden, Heterocyklen und anderen Kohlehydraten sein. Ein Beispiel von Glykokonjugaten ist Z1-Z10, ein Gemisch von 10 Glykokonjugaten. Bei den Verbindungen Z1-Z10 handelt es sich um in der Natur vorkommende Glycopeptide, Glycoproteine und Lipopolysaccharide. Alle diese Verbindungen sind wegen ihrer Rolle in verschiedenen immunologischen Prozessen von großem biologischen Interesse. Ein Beispiel einer solchen ist

- 3 -



5

wobei R Aminosäuren, z.B. Asparaginsäure, Lysin, Glycin, Alanin, etc. oder Fettsäuren bedeutet. Als Saccharide werden auch Derivate vorstehender Saccharide, wie mit Schutzgruppen, z.B. Benzyl, geschützte Saccharide und/oder mit funktionellen Gruppen, wie Aminogruppen, Phosphatgruppen oder Halogenidgruppen, modifizierte Saccharide, verstanden. Vorstehende Saccharide können natürlich vorkommen oder synthetisch hergestellt werden. Vorzugsweise weist ein Saccharid-enthaltendes Molekül 3, 4, 5 oder 6 Saccharide auf. Die Saccharide können gleich oder verschieden voneinander sein. Auch können im Saccharid-enthaltenden Molekül mehrere der Saccharide gleich sein und eines oder mehrere der restlichen Saccharide sich davon unterscheiden. Beispielsweise kann ein Saccharid ein Di-, Tri-, oder Oligosaccharid sein und die restlichen sind z.B. ein Monosaccharid. Dies wird als Saccharid-Hintergrundbibliothek bezeichnet (vgl Fig. 3). Die Bindung der Saccharide an das Kernmolekül kann an dessen funktionelle Gruppen erfolgen. Vorzugsweise geschieht dies unter Ausbildung einer O-glykosidischen Bindung.

In einer bevorzugten Ausführungsform liegt zwischen dem Kernmolekül und einem bis maximal allen der Saccharide ein Spacer vor. Beispiele eines solchen sind aliphatische Verbindungen, wie Alkane. Auch kann der Spacer eine ungesättigte aliphatische Verbindung sein. Der Spacer weist vorzugsweise 3 bis 10 C-Atome auf. Ferner kann der Spacer an die funktionellen Gruppen des Kernmoleküls und/oder der Saccharide gebunden sein. Liegen mehrere Spacer vor, dann können diese gleich oder verschieden voneinander sein.

30

Vorzugsweise weist ein in der erfindungsg mäßigen Bibliothek vorliegendes Saccharid-enthaltendes Molekül eine organische Verbindung auf. Diese kann an

- 4 -

das Kernmolekül und/oder an eines oder mehrere der Saccharide gebunden sein. Beispiele von organischen Verbindungen sind Alkane mit einer funktionellen Gruppe, z.B. einem Halogen, wie Brom, einer Hydroxy-, Azido- und/oder Amino-Gruppe, oder Alkene, insbesondere mit endständiger Doppelbindung. Die Alkene  
5 können auch vorstehende funktionelle Gruppen aufweisen. Vorzugsweise hat vorstehende organische Verbindung 3 bis 10 C-Atome. Ferner können von der organischen Verbindung eine oder mehrere vorliegen. Bei mehreren können diese gleich oder verschieden voneinander sein. Mit den organischen Verbindungen ist es z.B. möglich, das Saccharid-enthaltende Molekül an einen Träger zu binden  
10 und/oder Farbstoffe, magnetische Partikel und/oder andere Komponenten an das Saccharid-enthaltende Molekül zu binden.

Die Komponenten der Saccharid-enthaltenden Moleküle sind als Edukte dargestellt. In den Saccharid-enthaltenden Molekülen liegen sie jedoch in derivatisierter Form vor.  
15

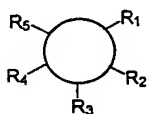
Erfindungsgemäß wird auch ein Verfahren zur Herstellung vorstehender Saccharid-Bibliotheken bereitgestellt. In diesem Verfahren werden die einzelnen Komponenten, d.h. Kernmoleküle, Saccharide, ggf. Linker, ggf. organische  
20 Verbindung und ggf. Träger kovalent miteinander verbunden.

Beispielsweise wird ein an einen Träger gebundenes Kernmolekül bereitgestellt, bei dem die funktionellen Gruppen Schutzgruppen aufweisen. Die Schutzgruppen können orthogonale Schutzgruppen sein. Diese Schutzgruppen zeichnen sich  
25 dadurch aus, daß sie einzeln (selektiv), d.h. nacheinander, von einem Molekül bei Anwesenheit anderer Schutzgruppen abgespalten werden können, ohne daß diese anderen Schutzgruppen durch die Abspaltungsbedingungen beeinflußt werden. Beispiele solcher Schutzgruppen sind Acyl-Gruppen, wie Benzoyl, Acetyl und Chloracetyl, Benzyl-Gruppen und Silyl-Gruppen. Der Fachmann weiß,  
30 wie sie selektiv abgespalten werden können. Von diesen Schutzgruppen wird eine abgespalten. Anschließend wird mit einem Saccharid oder einem Gemisch von Saccharid n umgesetzt, so daß die Saccharid an die funktionelle Gruppe

- 5 -

gebunden werden. Dann wird die nächste Schutzgruppe selektiv abgespalten, und die Umsetzung wird wiederholt. Dabei kann ein neues Saccharid, ein neues Gemisch von Sacchariden oder das in vorstehendem Schritt verwendete Saccharid oder Gemisch von Sacchariden verwendet werden. Diese Reaktionen können wiederholt werden, bis alle gewünschten funktionellen Gruppen des Kernmoleküls ein Saccharid aufweisen. Schließlich können die erhaltenen Saccharid-enthaltenden Moleküle vom Träger und, wenn es gewünscht wird, die ggf. an den Sacchariden vorliegenden Schutzgruppen abgespalten werden. Auf diese Weise werden erfindungsgemäße Saccharid-Bibliotheken erhalten. Werden als Saccharide in den einzelnen Schritten nur eine Art von Sacchariden eingesetzt, dann wird auch nur eine Art von Saccharid-enthaltenden Molekülen erhalten. Diese können mit davon verschiedenen Saccharid-enthaltenden Molekülen zu einer Saccharid-Bibliothek gemischt werden. Werden in vorstehender Reaktion Gemische von Sacchariden eingesetzt, so erhält man eine Kombination von verschiedenem Saccharid-enthaltenden Molekülen (= Saccharid-Bibliothek). Dies kann am Beispiel eines festphasengekoppelten Inositols wie folgt dargestellt werden:

20

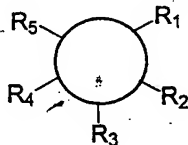


Festphase, an welches Inositol gebunden ist;  $R_1 - R_5$  : orthogonale Schutzgruppen

A, B, C :

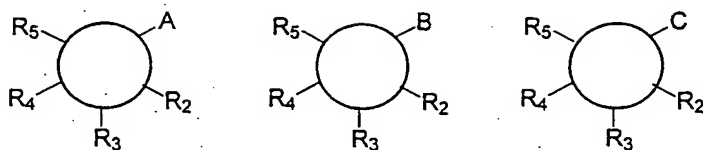
3 verschiedene Kohlenhydrate, die an die Festphase gekoppelt werden können

25



I. Kopplung

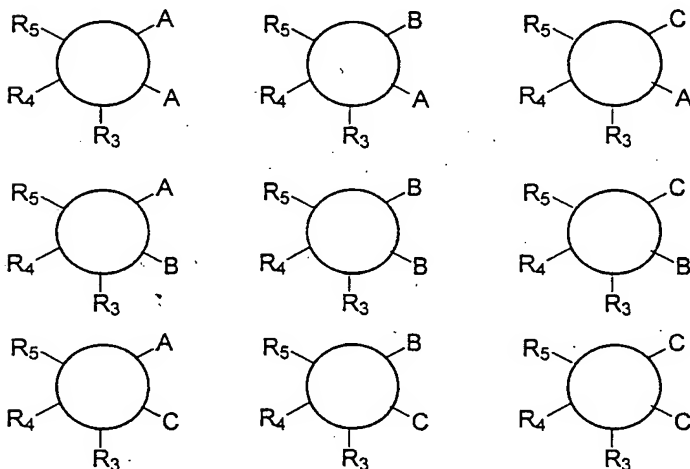
1. Selektive Abspaltung von  $R_1$
2. Kopplung mit einer Mischung von A, B und C



II. Kopplung



1. Selektive Abspaltung von R<sub>2</sub>
2. Kopplung mit einer Mischung von A, B und C



III. Kopplung

IV. Kopplung

V. Kopplung



Die Zahl der unterschiedlichen Bibliotheksbausteine nach 5 Kopplungen (wie oben dargestellt) ergibt sich dann nach der allgemein gültigen Formel:

$$Z = M^F$$

Z = Zahl der unterschiedlichen Bibliotheksbausteine; M = Zahl der unterschiedlichen Kohlenhydratspezies, die als Gemisch zur Kopplung an den Zentralbaustein eingesetzt werden (hier: 3 unterschiedliche Monosaccharide); F = Zahl der Funktionalitäten des Zentralbausteins (OH-, NH<sub>2</sub>- Gruppen..., hier: 5 OH-Gruppen).

$$Z = 3^5 = 243$$

Wie vorstehend beschrieben können an das Kernmolekül z.B. Monosaccharide gebunden werden. Diese können gleich oder verschieden voneinander sein. Eines dieser Monosaccharide weist eine zur Bindung mit einem anderen Saccharid fähige Gruppe auf, z.B. eine Acetyl-Gruppe. An diese Stelle wird dann ein von den bereits gebundenen Sacchariden verschiedenes Saccharid gebunden. Schließlich können die erhaltenen Saccharid-enthaltenden Moleküle vom Träger und, wenn es gewünscht wird, die ggf. an den Sacchariden vorliegenden Schutzgruppen abgespalten werden. Auf diese Weise kann eine Saccharid-Hintergrundbibliothek erhalten werden.

Die Glycosidierung eines Kernmoleküls, wie es in den Figuren 2 - 4 beschrieben ist, kann chemisch und enzymatisch erfolgen. Bei der letzteren wird ausgenutzt, daß Glycosidasen Monosaccharide von aktivierten Donorsacchariden (Nitrophenylglycoside, Glycale, Glycosylfluoride, Disaccharide etc.) auf geeignete Akzeptoren übertragen können (Transglycosidierung). Die dabei erhaltenen Glycoside sind anomerenrein. Durch ein Kreislaufverfahren, in dem das Kernmolekül kontinuierlich mit einer Lösung von Glycosidase und Donorzucker behandelt wird, kann annähernd quantitativer Umsatz erreicht werden. Glycosidasen mit breiter Donorspezifität sind in Form der kombinatorischen Batch-Synthese einsetzbar. Ein Kernmolekül wird z.B. mit einer Glycosidase und einem Gemisch verschiedener Donorzucker umgesetzt. Man erhält dabei eine Saccharid-Bibliothek, deren Zusammensetzung u.a. von der Spezifität des Enzyms und der Reaktivität der Donorzucker bestimmt wird. Die zur enzymatischen Bindung von Sacchariden an Kernmoleküle geeignete Verfahren und hierzu notwendige Materialien sind dem Fachmann bekannt.

Erfindungsgemäße Saccharid-Bibliotheken zeichnen sich dadurch aus, daß sie eine Vielzahl unterschiedlicher Saccharid-enthaltender Moleküle bereitstellen. Ferner sind erfindungsgemäße Saccharid-Bibliotheken, insbesondere deren Kernmoleküle, gegen Abbau durch Glukosidase stabil.

- 8 -

Daher eignen sich erfindungsgemäße Saccharid-Bibliotheken bestens für ein Screening-Verfahren, mit dem aus der Saccharid-Bibliothek spezifische Wirkstoffe herausgefischt werden können. Dabei kann wie folgt vorgegangen werden: Bei der Entwicklung eines Wirkstoffs auf Saccharid-Basis, welcher z.B. spezifisch mit einem bekannten Rezeptor reagiert, wird man z.B. die Affinitätschromatographie anwenden. Dazu wird der bekannte Rezeptor immobilisiert, z.B. an einer Festphase. Durch Auftragen der Saccharid-Bibliothek auf diese Festphase werden nur jene Saccharid-enthaltenden Moleküle zurückgehalten, die an den Rezeptor binden. Alle anderen Saccharid-enthaltenden Moleküle werden abgetrennt. Anschließend werden alle bindenden Saccharid-enthaltenden Moleküle eluiert, z.B. durch Erhöhung der Salzkonzentration des Lösungsmittels, und dann analysiert. Günstig kann es sein, die Analyse schon bei der Bibliothekssynthese zu berücksichtigen. Dies kann z.B. dadurch erfolgen, daß nicht, wie vorstehend beschrieben, eine vollständige Bibliothek eingesetzt wird, sondern durch geschickte Aufteilung des Syntheschemas eine Gruppierung unterschiedlicher Teilbibliotheken erhalten wird, die dann eingesetzt wird. Teilbibliotheken können z.B. auf folgende Weise erhalten werden: Nach dem vorstehend beschriebenen Verfahren wird nach der selektiven Abspaltung einer Schutzgruppe ( $R_1$ ) die Kopplung mit den Komponenten A, B und C getrennt durchgeführt. Es ergeben sich somit drei Töpfe, die sich jeweils durch das erste Saccharid unterscheiden. Jeder dieser drei Töpfe wird nun weiter, jedoch getrennt bearbeitet. Am Ende liegen dann drei verschiedene Teilbibliotheken vor, die getrennt für das Screening eingesetzt werden können. Je nachdem, in welchem Topf der aktivste Wirkstoff ist, kann die entsprechende Teilbibliothek erneut aber weiter differenziert dargestellt werden. Auf diese Weise kann der Strukturbeweis für den aktivsten Wirkstoff geführt werden.

Kurze Beschreibung der Zeichnung:

Fig. 1 zeigt bevorzugte Kernmoleküle,

Fig. 2 zeigt die Herstellung einer Saccharid-Bibliothek mit einem Triamin

- 9 -

als Kernmolekül,

Fig. 3 zeigt die Herstellung einer Saccharid-Hintergrundbibliothek und

5 Fig. 4 zeigt die Herstellung einer Saccharid-Bibliothek mit einem Inosit als Kernmolekül.

5

## Patentansprüche

10

1. Saccharid-Bibliothek mit verschiedenen Saccharid-enthaltenden Molekülen, wobei die Moleküle jeweils ein Kernmolekül mit mindestens zwei funktionellen Gruppen und mindestens zwei Sacchariden umfassen.
- 5 2. Saccharid-Bibliothek nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Kernmolekül ein cyclischer Aliphat ist.
3. Saccharid-Bibliothek nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der cyclische Aliphat ein C<sub>6</sub>- oder C<sub>5</sub>-Cykloalkan ist.
- 10 4. Saccharid-Bibliothek nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das C<sub>6</sub>-Cykloalkan ein Trihydroxycyclohexan, ein Inosit oder ein Derivat von diesen ist.
- 15 5. Saccharid-Bibliothek nach einem der Ansprüche 1-4, dadurch gekennzeichnet, daß die funktionellen Gruppen Hydroxygruppen, Aminogruppen, Carbonsäuregruppen, Metall-organische Gruppen und/oder Halogenidgruppen sind.
- 20 6. Saccharid-Bibliothek nach einem der Ansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, daß die Saccharide ein Mono-, Di-, Tri- und/oder Oligosaccharid, ein Inosit und/oder ein Derivat von diesen sind.
- 25 7. Saccharid-Bibliothek nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Monosaccharid Glukose oder Mannose ist.

- 11 -

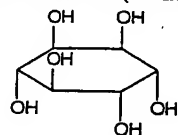
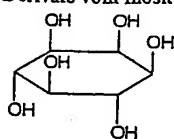
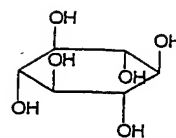
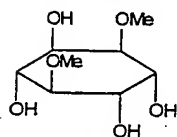
8. Saccharid-Bibliothek nach einem der Ansprüche 1-7, dadurch gekennzeichnet, daß das Saccharid-aufweisende Molekül 3, 4, 5 oder 6 Saccharide aufweist.
- 5 9. Saccharid-Bibliothek nach einem der Ansprüche 1-8, dadurch gekennzeichnet, daß die Saccharide gleich oder verschieden voneinander sind.
- 10 10. Saccharid-Bibliothek nach einem der Ansprüche 1-9, dadurch gekennzeichnet, daß zwischen dem Kernmolekül und einem bis maximal allen Sacchariden ein Spacer vorliegt.
11. Saccharid-Bibliothek nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Spacer eine aliphatische Verbindung ist.
- 15 12. Saccharid-Bibliothek nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Spacer 3 bis 10 C-Atome aufweist,
- 20 13. Saccharid-Bibliothek nach einem der Ansprüche 1-12, dadurch gekennzeichnet, daß das Saccharid-enthaltende Molekül eine organische Verbindung aufweist.
- 25 14. Saccharid-Bibliothek nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß die organische Verbindung ein Alkan mit einer funktionellen Gruppe und/oder ein Alken ist.
15. Saccharid-Bibliothek nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die funktionelle Gruppe ein Halogen, eine Hydroxy-, eine Azido- und/oder eine Amino-Gruppe ist.
- 30 16. Saccharid-Bibliothek nach einem der Ansprüche 13-15, dadurch gekennzeichnet, daß die organische Verbindung 3 bis 10 C-Atome aufweist.

- 12 -

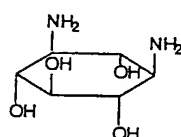
17. Saccharid-Bibliothek nach einem der Ansprüche 13-16, dadurch gekennzeichnet, daß mehrere organische Verbindungen vorliegen.
- 5 18. Verfahren zur Herstellung einer Saccharid-Bibliothek nach einem der Ansprüche 1-17, dadurch gekennzeichnet, daß das Kernmolekül, die Saccharide, ggf. der Linker und ggf. die organische Verbindung kovalent miteinander verbunden werden.
- 10 19. Verwendung einer Saccharid-Bibliotheks nach einem der Ansprüche 1-18 zum Ermitteln von Wirkstoffen gegen Zielproteine.
20. Verwendung nach Anspruch 19, wobei die Zielproteine Rezeptoren sind.

1/4

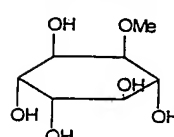
## Cyclohexan-Derivate (Isomere und Derivate vom Inositol)

*chiro*-Inositol*myo*-Inositol*scyllo*-Inositol

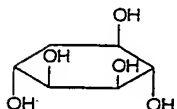
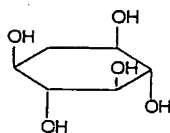
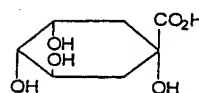
Pinpollitol



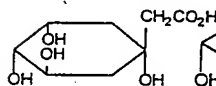
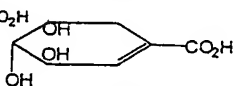
Streptamin



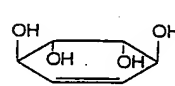
Quebrachitol

*proto*-Quercitol*scyllo*-Quercitol

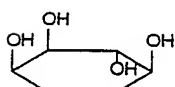
Chinasäure

*homo*-Chinasäure

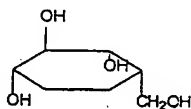
Shikimisäure



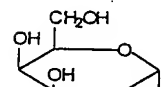
Conduritol A



Conduritol B

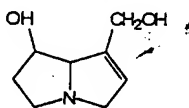


Validatol

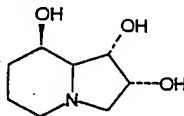


Galactinol

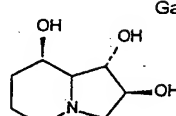
## Heterocyclische Hydroxyverbindungen



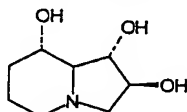
Base von Pyrrolizidin-Alkaloiden



Swainsonin



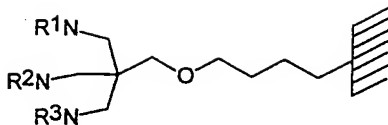
Glc-Swainsonin



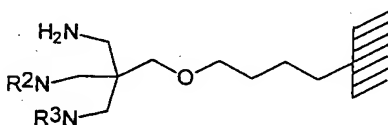
Ido-Swainsonin

Fig. 1

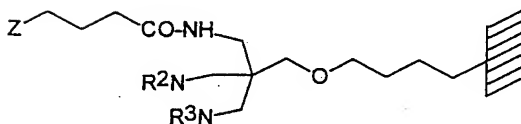
2/4



↓ Selektive Abspaltung von R<sub>1</sub>  
 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> sind orthogonale, temporäre Schutzgruppen



↓ Eintopfreaktion mit Z1-Z10 (Peptidsynthese)



↓ Sel. Abspaltung von R<sub>2</sub>  
 Eintopfreaktion  
 Sel. Abspaltung von R<sub>3</sub>  
 Eintopfreaktion  
 Entschützen (Debenzylierung der Zucker)

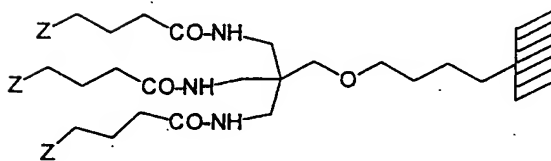


Fig. 2

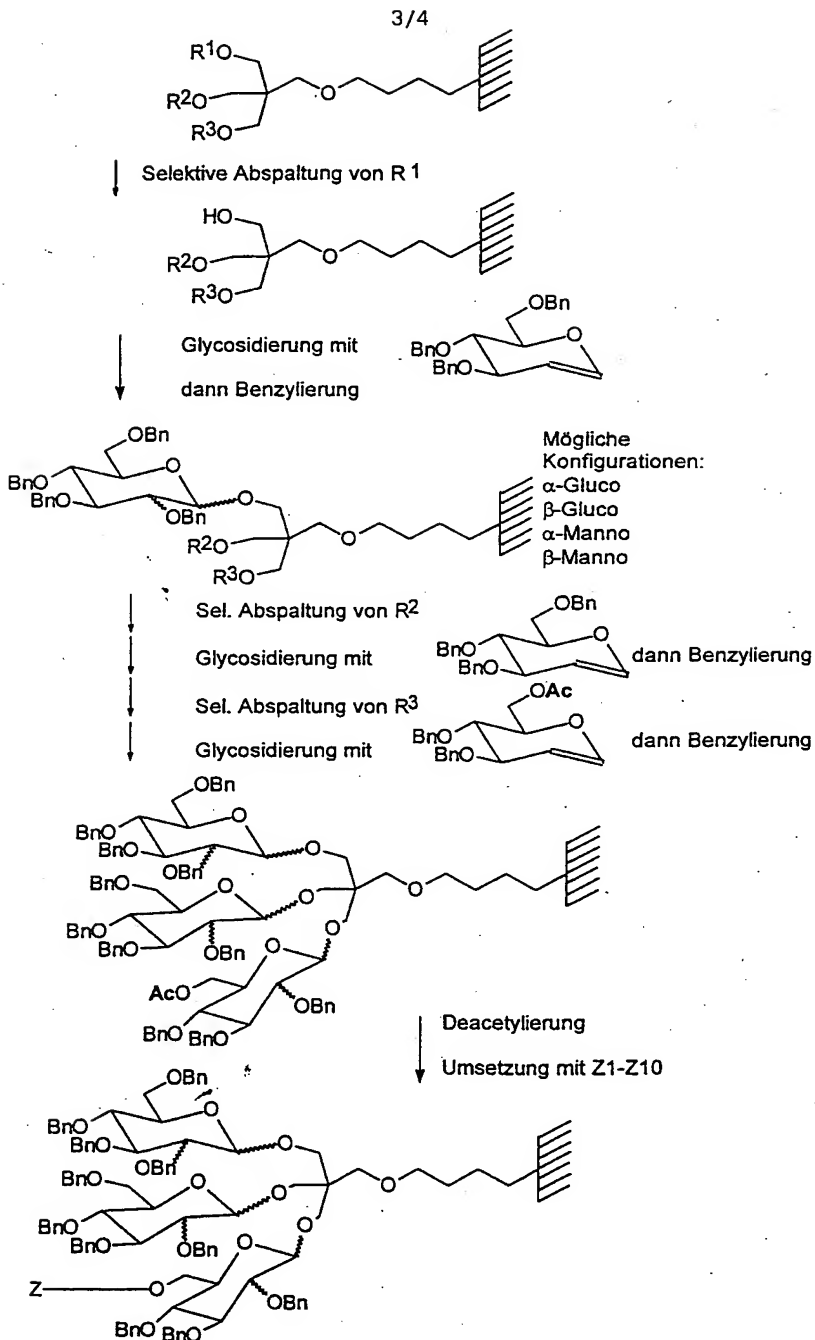
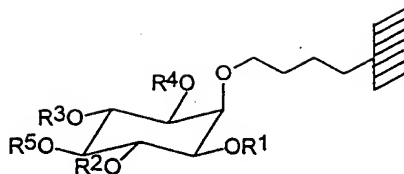


Fig. 3  
ERSATZRISS (BEF. 26)

4/4



Sel. Abspaltung von R1

Glycosidierung mit



dann Benzylierung

Sel. Abspaltung von R2

Glycosidierung mit



dann Benzylierung

Sel. Abspaltung von R3

Glycosidierung mit



dann Benzylierung

Sel. Abspaltung von R4

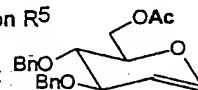
Glycosidierung mit



dann Benzylierung

Sel. Abspaltung von R5

Glycosidierung mit



dann Benzylierung

Deacetylierung

Umsetzung mit Z1-Z10

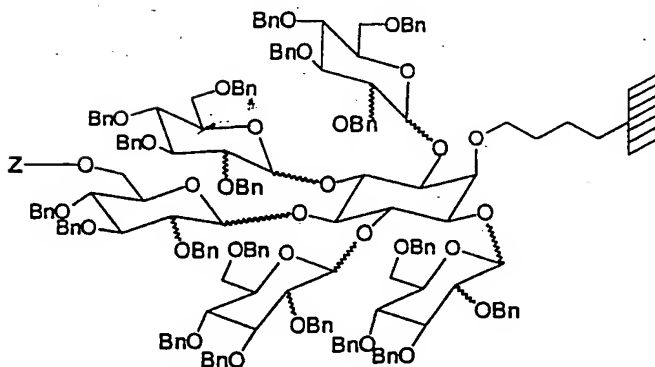


Fig. 4

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/DE 97/02372

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 C07H3/06 C07H21/00 A61K31/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 C07H A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 95 21850 A (MARTEK BIOSCIENCES CORP) 17 August 1995 see page 6, line 14-21 see page 7, line 12 see example 1 see table 1- see claims 1-40 see figures 1-A ---	1-20
A	WO 95 03315 A (OXFORD GLYCOSYSTEMS LTD ; CAMPION COLIN (GB); ALI MEZHER HUSSEIN (G) 2 February 1995 see the whole document ---	1
A	WO 96 03418 A (SCRIPPS RESEARCH INST ; JANDA KIM (US); HYUNSOO HAN (US)) 8 February 1996 see abstract ---	1
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 March 1998

Date of mailing of the international search report

19/03/1998

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scott, J

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 97/02372

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 95 13538 A (OPERON TECHNOLOGIES INC) 18 May 1995 see abstract; claim 20 ----	1
P,A	EP 0 774 464 A (COMBICHEM INC) 21 May 1997 see abstract ----	1
P,A	WO 97 34623 A (TRANSCCELL TECHNOLOGIES INC) 25 September 1997 see claims 1-12 -----	1

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 97/02372

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9521850 A	17-08-95	US 5593853 A AU 1741095 A EP 0743952 A	14-01-97 29-08-95 27-11-96
WO 9503315 A	02-02-95	AU 7193494 A	20-02-95
WO 9603418 A	08-02-96	AU 3272295 A CA 2195321 A EP 0772623 A	22-02-96 08-02-96 14-05-97
WO 9513538 A	18-05-95	NONE	
EP 0774464 A	21-05-97	AU 7026496 A CA 2187969 A JP 9278763 A	24-04-97 18-04-97 28-10-97
WO 9734623 A	25-09-97	AU 2341197 A	10-10-97

# INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen

PCT/DE 97/02372

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07H3/06 C07H21/00 A61K31/70

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07H A61K

Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 95 21850 A (MARTEK BIOSCIENCES CORP) 17. August 1995 siehe Seite 6, Zeile 14-21 siehe Seite 7, Zeile 12 siehe Beispiel 1 siehe Tabelle 1 siehe Ansprüche 1-40 siehe Abbildungen 1-A	1-20
A	WO 95 03315 A (OXFORD GLYCOSYSTEMS LTD ; CAMPION COLIN (GB); ALI MEZHER HUSSEIN (G) 2. Februar 1995 siehe das ganze Dokument	1
A	WO 96 03418 A (SCRIPPS RESEARCH INST ; JANDA KIM (US); HYUNSOO HAN (US)) 8. Februar 1996 siehe Zusammenfassung	1
-/-		

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannter Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

13. März 1998

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

19/03/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Scott, J

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

ationales Aktenzeichen

PCT/DE 97/02372

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 95 13538 A (OPERON TECHNOLOGIES INC) 18.Mai 1995 siehe Zusammenfassung; Anspruch 20 -----	1
P,A	EP 0 774 464 A (COMBICHEM INC) 21.Mai 1997 siehe Zusammenfassung -----	1
P,A	WO 97 34623 A (TRANSCCELL TECHNOLOGIES INC) 25.September 1997 siehe Ansprüche 1-12 -----	1

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/DE 97/02372

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9521850 A	17-08-95	US 5593853 A AU 1741095 A EP 0743952 A	14-01-97 29-08-95 27-11-96
WO 9503315 A	02-02-95	AU 7193494 A	20-02-95
WO 9603418 A	08-02-96	AU 3272295 A CA 2195321 A EP 0772623 A	22-02-96 08-02-96 14-05-97
WO 9513538 A	18-05-95	KEINE	
EP 0774464 A	21-05-97	AU 7026496 A CA 2187969 A JP 9278763 A	24-04-97 18-04-97 28-10-97
WO 9734623 A	25-09-97	AU 2341197 A	10-10-97